

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **10234366 A**

(43) Date of publication of application: **08.09.98**

(51) Int. Cl

C12N 15/00
C12M 1/00
C12N 13/00

(21) Application number: **09060043**

(22) Date of filing: **26.02.97**

(71) Applicant: **HISAMITSU PHARMACEUT CO
INC**

(72) Inventor: **TAKEUCHI YOSHIKAZU
FUKUSHIMA SHOJI**

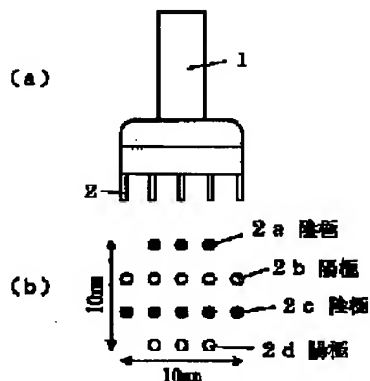
(54) **ELECTRODE FOR ELECTROPORATION AND ITS
PRODUCTION, AND PHARMACEUTICAL
PREPARATION USING THE SAME**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an electrode for electroporation which allows very efficient introduction of medicines at low voltage and gives no electric irritation.

SOLUTION: This electrode 1 for electroporation is to effect electroporation to an object to introduce a pharmaceutical preparation therein such as skin and mucous membrane, and an electrode part 2 to contact with the object has needle electrodes 2a, 2b, 2c, and 2d, in a density of 4-50 electrodes per cm².

COPYRIGHT: (C)1998,JPO



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-234366

(43)公開日 平成10年(1998)9月8日

(51)Int.Cl.⁸

識別記号

F I

C 1 2 N 15/00

C 1 2 N 15/00

C 1 2 M 1/00

C 1 2 M 1/00

A

C 1 2 N 13/00

C 1 2 N 13/00

審査請求 未請求 請求項の数7 F D (全 10 頁)

(21)出願番号

特願平9-60043

(22)出願日

平成9年(1997)2月26日

(71)出願人 000160522

久光製薬株式会社

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

(72)発明者 竹内 由和

兵庫県明石市大久保町高岡6丁目15番7号

(72)発明者 福島 昭二

兵庫県神戸市垂水区乙木1丁目10番7号ロ

ーズビル垂水301号

(74)代理人 弁理士 榎本 一郎

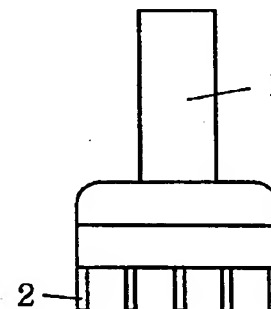
(54)【発明の名称】 エレクトロポレーション用電極及びその製法、それを用いた製剤

(57)【要約】

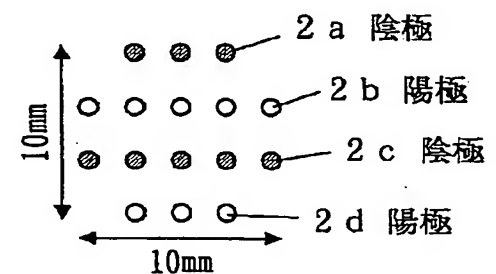
【課題】 低電圧で極めて効率よく薬物の導入ができるとともに、電氣的刺激を与えないエレクトロポレーション用電極を提供することを目的とする。

【解決手段】 皮膚、粘膜の導入対象物に対してエレクトロポレーションを生じるためのエレクトロポレーション用電極1であって、導入対象物と接触する電極部2が針状電極2a、2b、2c、2dを備え、針状電極が1cm²当たり4～50個形成された構成を有している。

(a)



(b)



【特許請求の範囲】

【請求項 1】皮膚、粘膜の導入対象物に対してエレクトロポレーションを生じるためのエレクトロポレーション用電極であって、前記導入対象物と接触する電極部が針状電極を備え、前記針状電極が 1 cm^2 当たり 4～50 個形成されていることを特徴とするエレクトロポレーション用電極。

【請求項 2】前記針状電極がカーボン、白金、金、チタン、銀、塩化銀、銅、ステンレス、タングステン、鉛または塩化銅の内いずれか 1 の形成材料、又は白金、金、銀、銅の内いずれか 1 種をメッキ材としてメッキした形成材料で形成されていることを特徴とする請求項 1 に記載のエレクトロポレーション用電極。

【請求項 3】合成樹脂製又は合成紙製のシート状又はフィルム状の電極支持部と、前記電極支持部の表面に印刷等で形成された前記針状電極の形成材料から成る電線路と、前記電線路を有する前記電極支持部の表面にコーティングされ前記電線路に当接する孔部を $4\text{ 個}/\text{cm}^2 \sim 50\text{ 個}/\text{cm}^2$ 穿設された絶縁樹脂層と、前記電線路に電気結線された前記針状電極の形成材料が前記孔部に充填され先端が前記孔部から突出して形成された前記針状電極と、を備えたことを特徴とする請求項 1 又は 2 の内いずれか 1 項に記載されたエレクトロポレーション用電極。

【請求項 4】前記電極支持部がポリエステル、ポリエーテル、ポリイミド、ポリカーボネート、ポリオレフィン及びその付加体、ポリアミド等の熱可塑性樹脂の 1 層又はこれらの複合積層物若しくはこれら熱可塑性樹脂を含ませた合成紙から成り、かつ、前記絶縁樹脂層がポリエステル、ポリオレフィン等で形成されていることを特徴とする請求項 3 に記載されたエレクトロポレーション用電極。

【請求項 5】合成樹脂製又は合成紙製の電極支持部の表面にカーボン、白金、金、チタン、銀、塩化銀、銅、ステンレス、タングステン、鉛又は塩化銅の内いずれか 1 種からなる電線路パターンを形成する電線路パターン形成工程と、孔部が $4\text{ 個}/\text{cm}^2 \sim 50\text{ 個}/\text{cm}^2$ 穿設された絶縁樹脂層を前記電線路パターンに前記孔部が当接するようにコーティングする絶縁樹脂層コーティング工程と、孔部が $4\text{ 個}/\text{cm}^2 \sim 50\text{ 個}/\text{cm}^2$ 穿設されたマスキングフィルムを孔部が前記絶縁樹脂層の前記孔部と連通するように前記マスキングフィルムを前記絶縁樹脂層に積層するマスキングフィルム積層工程と、前記マスキングフィルム積層工程でマスキングされた前記マスキングフィルム上に前記電線路パターンの形成材料のペーストを前記絶縁樹脂層及び前記マスキングフィルムの各孔部に充填する針状電極形成工程と、次いで、前記マスキングフィルムを除去するマスキングフィルム除去工程と、を有することを特徴とするエレクトロポレーション用電極の製造方法。

【請求項 6】前記電線路パターン形成工程が、鉄、銅、クロム、スズ、亜鉛、鉛、アルミニウム、ニッケルの薄板に白金、金、銀、銅の内いずれか 1 種をメッキ材としてメッキして形成する工程であることを特徴とする請求項 5 に記載のエレクトロポレーション用電極の製造方法。

【請求項 7】電極支持部と、前記電極支持部の一面に形成された電線路と、前記電極支持部に $4\text{ 個}/\text{cm}^2 \sim 50\text{ 個}/\text{cm}^2$ で植設され前記電線路で電氣的結線された針状電極と、前記電極支持部に積層され前記針状電極間を絶縁する絶縁樹脂層と、前記電極支持部及び前記絶縁樹脂層を貫通しかつ前記針状電極間で絶縁しないように形成された孔部と、前記電極支持部の他面に形成されたバッキング部と、前記バッキング部に封入された薬物と、を備えていることを特徴とする薬物投与用製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、組織透過性たとえば細胞の組織透過性を誘発し、高めるエレクトロポレーション（電気穿孔）により薬物を生体内へ投与するためのエレクトロポレーション用電極およびそのエレクトロポレーション用電極の電極部の製造方法ならびにエレクトロポレーション用電極を用いた薬物投与用製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】エレクトロポレーション法は遺伝子導入に用いられる方法で、細胞に瞬間的に高電圧を印加して細胞内へ DNA 等の薬物を導入するものである。近年、このエレクトロポレーション技術は皮膚から薬物を導入する経皮薬物送達、粘膜から薬物を導入する経粘膜薬物送達に応用されている。このことは例えば特表平 3-502416 号公報（Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:10504-10508(1993)）に記載されている。エレクトロポレーションは皮膚透過に対して新たな可逆的なルート（可逆的電気絶縁破壊による透過孔）を形成すると言われている。また、上記公報には、皮膚や粘膜に対してエレクトロポレーションを用いて薬物を投与する方法が開示されているが、上記公報を含めた頒布刊行物には特にエレクトロポレーション用電極の形状に関して検討した例はなく、電極としては通常、ワイヤ型の電極または線状電極を溶液中に浸して使用されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら上記従来のエレクトロポレーション用電極では、薬物の十分な量を生体内に導入するためには電気量も大量に供給する必要があり、電気量を大量に供給するためには対象となる生体（例えば皮膚、粘膜）に高電圧を印加しなければならず、従ってエレクトロポレーション装置が高出力で大型化するという問題点を有していた。また、電極が接触する部位に高電圧を印加するために、導入対象となる生

3

体（例えば皮膚、粘膜）に電氣的痛み等の刺激が生じるという問題点を有していた。そこで、最近、薬物を皮膚、粘膜の導入対象物に導入するに際して高電圧を必要としないエレクトロポレーション用電極が要求されている。

【0004】本発明は上記従来の問題点を解決するもので、低電圧で極めて効率よく薬物導入が可能なエレクトロポレーション用電極およびそのエレクトロポレーション用電極の電極部が容易に形成されるエレクトロポレーション用電極の電極部の製造方法ならびに薬物導入効率に優れ電氣的刺激の極めて少ない薬物投与用製剤を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】この課題を解決するために本発明のエレクトロポレーション用電極は、哺乳類特にヒトの皮膚、粘膜の導入対象物に対してエレクトロポレーションを生じるためのエレクトロポレーション用電極であって、導入対象物と接触する電極部が針状電極を備え、針状電極が 1 cm^2 当たり4～50個形成されている構成を備えている。これにより、低電圧で極めて効率のよい薬物導入を可能にするという作用が得られる。また、本発明のエレクトロポレーション用電極の製造方法は、合成樹脂製又は合成紙製の電極支持部の表面にカーボン、白金、金、チタン、銀、塩化銀、銅、ステンレス、タングステン、鉛、塩化銅からなる電線路パターンを形成する電線路パターン形成工程と、孔部が $4\text{ 個}/\text{cm}^2 \sim 50\text{ 個}/\text{cm}^2$ 穿設された絶縁樹脂層を電線路パターンに孔部が当接するようにコーティングする絶縁樹脂層コーティング工程と、孔部が $4\text{ 個}/\text{cm}^2 \sim 50\text{ 個}/\text{cm}^2$ 穿設されたマスキングフィルムを孔部が絶縁樹脂層の孔部と連通するようにマスキングフィルムを絶縁樹脂層に積層するマスキングフィルム積層工程と、マスキングフィルム積層工程でマスキングされたマスキングフィルム上に電線路パターンの形成部材のペーストを絶縁樹脂層及びマスキングフィルムの各孔部に充填する針状電極形成工程と、次いで、マスキングフィルムを除去するマスキングフィルム除去工程と、を有する構成を備えている。これにより、エレクトロポレーション用電極が容易に形成され高い生産性を得ることができ低原価で量産できるという作用が得られる。また、本発明の薬物投与用製剤は、電極支持部と、前記電極支持部の一面に形成された電線路と、前記電極支持部に $4\text{ 個}/\text{cm}^2 \sim 50\text{ 個}/\text{cm}^2$ で植設され前記電線路で電氣的結線された針状電極と、前記電極支持部に積層され前記針状電極間を絶縁する絶縁樹脂層と、前記電極支持部及び前記絶縁樹脂層を貫通しかつ前記針状電極間で絶縁しないように形成された孔部と、前記電極支持部の他面に形成されたバックング部と、前記バックング部に封入された薬物と、を備えている。これにより、薬物導入効率に優れ電氣的刺激の極めて少ない薬物投与用製剤を高い生産性で

4

量産できるという作用を有する。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明の請求項1に記載のエレクトロポレーション用電極は、皮膚、粘膜の導入対象物に対してエレクトロポレーションを生じるためのエレクトロポレーション用電極であって、導入対象物と接触する電極部が針状電極を備え、針状電極が 1 cm^2 当たり4～50個形成されていることとしたものであり、これにより、エレクトロポレーション用電極が小型でコンパクトに作製できるとともに、電極に供給される電流が各針状電極と皮膚等の接触部位全体に広く流れるという作用を有する。本発明の請求項2に記載のエレクトロポレーション用電極は、請求項1において、針状電極がカーボン、白金、金、チタン、銀、塩化銀、ステンレス、タングステン、銅、鉛または塩化銅の内いずれか1の形成材料、又は白金、金、銀、銅の内いずれか1種をメッキ材としてメッキした形成材料で形成されていることとしたものであり、これにより被膜成形や印刷パターンコートが容易で電気抵抗が低くなり、通電電流が増加し、効率よく接触部位へ電流が流れるという作用を有する。ここで、被メッキ形成材料としては、鉄、銅、クロム、スズ、亜鉛、鉛、アルミニウム、ニッケル等が用いられる。

【0007】本発明の請求項3に記載のエレクトロポレーション用電極は、請求項1又は2の内いずれか1項において、合成樹脂製又は合成紙製のシート状又はフィルム状の電極支持部と、電極支持部の表面に印刷等で形成された針状電極の形成材料から成る電線路と、電線路を有する電極支持部の表面にコーティングされ電線路に当接する孔部を $4\text{ 個}/\text{cm}^2 \sim 50\text{ 個}/\text{cm}^2$ 穿設された絶縁樹脂層と、電線路に電気結線された針状電極の形成材料が孔部に充填され先端が孔部から突出して形成された針状電極とを備えることとしたものであり、これにより、針状電極が絶縁樹脂層から突出し、導入対象物に正確に接触するという作用を有する。尚、孔部に充填される針状電極の形成材料は電線路と同一又は異なる形成材料を用いてもよい。本発明の請求項4に記載のエレクトロポレーション用電極は、請求項3において、電極支持部がポリエステル、ポリエーテル、ポリイミド、ポリカーボネート、ポリオレフィン及びその付加体、ポリアミド等の熱可塑性樹脂の1層又はこれらの複合積層物若しくはこれら熱可塑性樹脂を含浸させた合成紙から成り、かつ、絶縁樹脂層がポリエステル、ポリオレフィン等で形成されていることとしたものであり、これにより電極支持部や絶縁樹脂層が機械的強度に優れ形態保持性に優れるので、針状電極を導入対象物に対し垂直に接触させることができるという作用を有する。

【0008】本発明の請求項5に記載のエレクトロポレーション用電極の製造方法は、合成樹脂製又は合成紙製の電極支持部の表面にシートやフィルムからなるカーボ

ン、白金、金、チタン、銀、塩化銀、銅、鉛又は塩化銅からなる電線路パターンを形成する電線路パターン形成工程と、孔部が4個/cm²～50個/cm²穿設された絶縁樹脂層を電線路パターンに孔部が当接するようにコーティングする絶縁樹脂層コーティング工程と、孔部が4個/cm²～50個/cm²穿設されたマスキングフィルムを孔部が絶縁樹脂層の孔部と連通するようにマスキングフィルムを絶縁樹脂層に積層するマスキングフィルム積層工程と、マスキングフィルム積層工程でマスキングされたマスキングフィルム上に電線路パターンの形成材料のペーストを絶縁樹脂層及びマスキングフィルムの各孔部に充填する針状電極形成工程と、次いで、マスキングフィルムを除去するマスキングフィルム除去工程と、を有することとしたものであり、これにより孔部にペーストが入り込み易く、また点状に突起が残るので、エレクトロポレーション用電極の電極部が容易に形成されるという作用を有する。本発明の請求項6に記載のエレクトロポレーション用電極の電極部の製造方法は、請求項5において、前記電線路パターン形成工程が、鉄、銅、クロム、スズ、亜鉛、鉛、アルミニウム、ニッケルの薄板に白金、金、銀、銅の内いずれか1種をメッキ材としてメッキして形成する工程としたものであり、これにより、耐蝕性に優れ安定して電流を流すことができる。メッキ処理なので膜厚等を均一に出来高品質化を図ることができる。作業工数が少なく生産性を上げることができるという作用を有する。本発明の請求項7に記載の薬物投与製剤は、エレクトロポレーション用電極を用いる薬物投与用製剤であって、電極支持部と、前記電極支持部の一面に形成された電線路と、前記電極支持部に4個/cm²～50個/cm²で植設され前記電線路で電気的結線された針状電極と、前記電極支持部に積層され前記針状電極間を絶縁する絶縁樹脂層と、前記電極支持部及び前記絶縁樹脂層を貫通しかつ前記針状電極間で絶縁しないように形成された孔部と、前記電極支持部の他面に形成されたバッキング部と、前記バッキング部に封入された薬物と、を備えていることとしたものであり、これにより、剛性等の機械的強度に優れた電極支持部に針状電極が植設されているので導入対象物に全ての針状電極が接することなく接触させることができる。薬物の性状(粘度等)により電極部に微小の孔部の径や形成数を調整することができる。針状電極を多数配置し、針状電極自体の電気抵抗を低くしたことにより、エレクトロポレーション装置から見た導入対象物の電気抵抗を一層低下させることができるので、より低い電圧を印加して導入対象物に薬物を導入することができる。適用電圧が低いので、電氣的刺激等の皮膚への通電の体感を著しく軽減できるという作用を有する。尚、エレクトロポレーション用電極は電極支持部とバッキング部の接合をヒートシールや感圧性接着剤で行うことにより、容易に取り外しが可能なディスプレイタイプのもの

や、電極支持部を絶縁樹脂層と剥離自在に積層することにより繰り返し使用可能な形態に形成されるのが好ましい。

【0009】以下、本発明の実施の形態について、図面を用いて説明する。

(実施の形態1) 図1(a)は本発明の実施の形態1におけるエレクトロポレーション用電極の正面図であり、図1(b)は本発明の実施の形態1におけるエレクトロポレーション用電極の要部底面図である。図1において、1はエレクトロポレーション用電極、2は陰極の針状電極2a、2cと陽極の針状電極2b、2dとから成る電極部である。図2は、針状電極の配置の変形例を示すエレクトロポレーション用電極の要部底面図である。図1(b)においては針状電極が陰極2a、陽極2b、陰極2c、陽極2dというように一列毎に交互に配置されているが、図2においては1本毎に交互に配置されている。図1、図2において、1cm²当たりの針状電極の数は4～50個が好ましく、さらに好ましくは、接触面全体に均等に電流が流れやすく、陽極と陰極が互いに短絡しにくいことから、10～30個形成されるのが好ましい。針状電極の形成材料としては、カーボン、白金、金、チタン、銀、塩化銀、銅、ステンレス、タンゲステン、鉛又は塩化銅の内いずれか1の形成材料やステンレス等に白金、金、銀、銅をメッキした形成材料が好適に使用される。針状電極の数を上記個数とすることにより、また上記形成材料を使用することにより、他の数、材料のものと比較して、同じ電流の通電の場合により低い電圧で同量以上の薬物を導入することができる。これは、針状電極を多数配置したことにより、エレクトロポレーション用電極に電力を供給するエレクトロポレーション装置から見て多数の並列回路が配置されたことになり、導入対象物の電気抵抗が低下するためであり、また、上記形成材料を使用したことにより針状電極自体の電気抵抗が低下するためである。

【0010】エレクトロポレーション用電極1に印加される電圧波形は、方形パルス、鋸歯状パルス、三角パルス、指数関数パルス、正弦パルス、指数減数パルスが用いられる。印加電圧値としては10～2000V/cmが好ましく、より好ましくは50～1000V/cm、さらに好ましくは、皮膚への通電の体感、薬物送達の効果から、50～500V/cmが好適である。エレクトロポレーション用電極1に印加される電圧波形を指数減衰波としたときのRC時定数(抵抗とキャパシタンスとによる減衰時間で、RC時定数回路の出力電圧値が初期電圧値の36.8%になるまでの時間)や上記電圧波形を方形パルスとしたときのパルス幅は10マイクロ秒～100ミリ秒が好ましく、更に好ましくは、皮膚等への通電体感から、100マイクロ秒～10ミリ秒である。エレクトロポレーション用電極1を使用した場合の通電回数としては1回以上であればよいが、通電回数を増や

すほど薬物の導入量は増加する。また、1回の投与で通電回数を数回とした場合、供給される総電気量は0.1～200ミリクーロンが好ましく、さらに好ましくは皮*

$$\text{総電気量} = (\text{印加電圧} / \text{導入対象物抵抗}) \times \text{パルス幅} \times \text{パルス数} \cdots (1)$$

【0011】図1、図2に示すエレクトロポレーション用電極1を用いてエレクトロポレーションを引き起こした後、その部位にイオントフォレーシスや超音波等による導入方法を用いると、相乗的に薬物の送達量が増加するので、より効果的である。特にイオントフォレーシスによる導入方法の場合はエレクトロポレーション装置との併用も簡便なので有用である。併用するイオントフォレーシスにおける通電電圧としては、直流電圧、パルス電圧、1回のパルス出力ごとに短絡により分極電圧を脱分極するパルス脱分極電圧のいずれでも良いが、パルス脱分極電圧は低刺激の通電電圧であり、患者への電氣的刺激をほとんど与えないので、特に優れている。イオントフォレーシスと併用するときのイオントフォレーシスにおける通電電流は好ましくは0.01～10mAであり、さらに好ましくは0.01～5mAである。また、通電電圧は好ましくは0.1～50Vであり、より好ましくは1～30V、さらに好ましくは3～15Vである。また、通電電圧がパルス脱分極電圧であるときのパルス周波数は好ましくは100Hz～1000kHzであり、より好ましくは1kHz～500kHz、さらに好ましくは10kHz～300kHzである。ON/OFF比（デューティー比）は好ましくは1～99%であり、より好ましくは10～80%、さらに好ましくは15～50%である。イオントフォレーシスに用いる電極としては分極性電極、非分極性電極のいずれでも良いが、pH変動の少ない非分極性電極の使用がより望ましい。電氣的刺激を患者に与えるのを回避するとともに、薬物の送達効率を向上させるためである。

【0012】本実施の形態で用いられる薬物としては例えば、モルヒネ、フェンタニル、ペチジン、コデイン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、エプタゾシン、ペンタゾシンなどの中枢性鎮痛薬や、インスリン、カルシトニン、カルシトニン関連遺伝子ペプチド、バソプレッシン、デスマプレッシン、プロチレリン（TRH）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、黄体形成ホルモン放出因子（LHRH）、成長ホルモン放出ホルモン（GRH）、神経成長因子（NGF）及びその他の放出因子、アンジオテンシン（アンジオテンシン）、副甲状腺ホルモン（PTH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH、サイロトロピン）、卵巣刺激ホルモン（FSH）、黄体形成ホルモン（LH）、プロラクチン、血清性性腺刺激ホルモン、胎盤性性腺刺激ホルモン（HCG）、下垂体性性腺刺激ホルモン（HMG）、成長ホルモン、ソマトスタチン、ソマトメジン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、セクレチン、エンドルフィン、エンケファリン、コレストキニン、エンドセリン、ニューロテンシ

*膚への通電の体感、薬物送達効率から1～20ミリクーロンである。総電気量は次式（1）で表すことができる。

$$\text{総電気量} = (\text{印加電圧} / \text{導入対象物抵抗}) \times \text{パルス幅} \times \text{パルス数} \cdots (1)$$

ン、インターフェロン、インターロイキン、トランスフェリン、エリスロポエチン、スーパーオキシドデスムターゼ（SOD）、顆粒球刺激因子（G-CSF）、腸管血管拡張ペプチド（VIP）、ムラミルジペプチド、コルチコトロピン、ウロガストロン、ヒト心房性利尿ペプチド（h-ANP）等のペプチド類、カルマバゼピン、クロルプロマジン、ジアゼパム、ニトラゼパム等の精神安定薬、プレオマイシン、アドレアマイシン、5-フルオロウラシル、マイトマイシン等の抗悪性腫瘍薬、ジギタリス、ジゴキシン、ジギトキシン等の強心症薬、レセルピン、クロニジン等血圧降下剤、エストラジオール、テストステロン等の性ホルモン等があるが、使用される薬物はこれに限らず、経皮導入あるいは経粘膜導入できる薬物であればよい。

【0013】以上のように本実施の形態によれば、針状電極を多数配置し、針状電極自体の電気抵抗を低くしたことにより、エレクトロポレーション装置から見た導入対象物の電気抵抗を低下させることができるので、低電圧を印加して導入対象物に薬物を導入することができる。

【0014】（実施の形態2）次に、本発明の実施の形態2におけるエレクトロポレーション用電極の電極部の製造方法を図面を用いて説明する。図3（a）～

（e）、図4（a）～（c）は、電極部の製造方法を示す工程図である。まず、図3（a）に示すように、ポリエチレンテレフタレートフィルム（例えば帝人のテトロンタイプS、膜厚75μmのフィルム）等からなる電極支持部3上に、銀ペースト（アチソン製DB6022）を用いてエレクトロポレーション装置の電源部から電力を供給するための電線路4、5のパターンのスクリーン印刷を行った（パターン形成ステップ）。次に、図3（b）に示すように、銀から成る電線路4、5の印刷パターン上に点在状に孔部（径50μm）が形成された絶縁樹脂フィルム6をコーティングし、図3（c）に示すように銀7の露出が点状になるようにした（絶縁樹脂層コーティングステップ）。図3（c）に示す状態では銀7が絶縁樹脂フィルム6よりも低く、電極を皮膚に接触させることができない。このため、図3（d）に示すような点在状に孔部（径50μm）が形成されたマスキングフィルム8を図3（e）に示すように重ね（マスキングフィルム積層ステップ）、次いで、マスキングフィルム8の上から図4（a）に示すような銀ペースト9をコーティングする（針状電極形成ステップ）。次に、図4（b）、（c）に示すように、銀ペースト9の硬化後、マスキングフィルム8と、このフィルム8上にコーティングされている銀ペースト9の一部を除去し、銀ベース

ト9の残りが絶縁樹脂フィルム6に点状に残るようにした(マスキングフィルム除去ステップ)。このようにして、皮膚と接触するために突起した4個以上の針状電極9aを得ることができる。

【0015】図4(c)の針状電極を有するエレクトロポレーション用電極においては、その針状電極の数、針状電極の材料、エレクトロポレーションの通電電圧、RC時定数やパルス幅、通電回数、印加する総電気量、イオントフォレーシスの併用および例示薬物は実施の形態1の場合と同様であり、その説明は省略する。なお、図3、図4において、電極支持部3はポリエステル、ポリエーテル、ポリイミド、ポリカーボネート、ポリオレフィンおよびその付加体、ポリアミド等の熱可塑性樹脂の1層又はこれらの複合積層物若しくはこれら熱可塑性樹脂を含浸させた合成紙から成り、絶縁樹脂フィルム6はポリエステル、ポリオレフィン等で形成されている。

【0016】(実施の形態3)次に、本発明の実施の形態3におけるエレクトロポレーション用電極を用いた薬物投与用製剤について、以下その製造方法について図面を用いて説明する。図5(a)~(c)は本実施の形態におけるエレクトロポレーション用電極を用いた薬物投与用製剤の製造方法を示す工程図である。図中、2は電極部、3は電極支持部、4、5は電線路、6は絶縁樹脂層、9aは針状電極であり、これらは実施の形態2の電極部と同様なものなので、同一の符号を付し説明を省略する。20は絶縁しないように針状電極9aの電極支持部3及び絶縁樹脂層6を貫通して形成された孔部、21はポリエチレンテレフタート等のポリエステルやポリアミド、ポリオレフィン、ポリカーボネート等の熱可塑性樹脂シートやフィルム又はこれらの積層物で窪みとその周囲にフランジ部21aが形成されたバックリング部、22はバックリング部21の窪みに充填された薬物である。ここで、孔部20は円形、長円形又は矩形に形成される。円形の場合径は $1\mu\text{m}$ ~ $1000\mu\text{m}$ 、好ましくは $5\mu\text{m}$ ~ $500\mu\text{m}$ に形成される。 $5\mu\text{m}$ より小さくなるにつれ薬物の性状にもよるが滲出速度が遅くなり導入に長時間を要す傾向が認められ、また $500\mu\text{m}$ よりも大きくなるにつれ陽極と陰極の距離が長くなり負荷電圧が高くなるという傾向が認められるので好ましくない。また、長円形や矩形の場合短径が $5\mu\text{m}$ ~ $500\mu\text{m}$ に形成されるのが好ましい。まず、実施の形態2で得た電極部2の針状電極9aの間に、絶縁しないように孔部20を開ける(図5(a)、(b))。次いで、ポリエチレンテレフタートフィルムとポリエチレンのシートやフィルム又はこれらを積層したラミネートフィルムに窪みとその周囲にフランジ部21aを形成したバックリング部21を準備する。次いで、バックリング部21の窪みに6-カルボキシフルオロセリンを含有するカルボキシセルロースナトリウム等の薬物22を適用条件に合わせて充填する。次いで、上記電極部2を重ねてフランジ部2

1aとヒートシール又は感圧性接着剤を介して接合する(図5(c))。これにより薬物投与用製剤が得られる。

【0017】以上のように構成された本実施の形態について、以下その使用方法を図面を用いて説明する。図6はその実施の形態3の薬物投与用製剤の使用状態を示す模式図である。図中、23は皮膚や粘膜の導入対象物、24は孔部20から滲出して導入対象物23と絶縁樹脂層6との間に滞留し、エレクトロポレーションされる薬物である。導入対象物23に電極部2の針状電極9aが当接するとバックリング部21に収納された薬物22が孔部20から滲出する。次いで電極部2の電線路4、5に通電することによりエレクトロポレーションを行うことができる。

【0018】以上のように本実施の形態によれば、剛性等の機械的強度に優れた電極支持部に針状電極が植設されているので導入対象物に全ての針状電極が接することなく接触させることができる。薬物の性状(粘度等)により電極部に微小の孔部の径や形成数を調整することができる。針状電極を多数配置し、針状電極自体の電気抵抗を低くしたことにより、エレクトロポレーション装置から見た導入対象物の電気抵抗を一層低下させることができるので、より低い電圧を印加して導入対象物に薬物を導入することができる。適用電圧が低いので、電氣的刺激等の皮膚への通電の体感を著しく軽減できる。また、エレクトロポレーション用電極は電極支持部とバックリング部の接合をヒートシールや感圧性接着剤で行うことにより、容易に取り外しが可能なディスポーザブルタイプにしたので、絶縁樹脂層と剥離自在に積層することにより繰り返し使用することができる。尚、電極支持部と絶縁樹脂層を剥離自在に接合してもいい。この場合にも電極支持部の繰り返し使用ができ、高価な針状電極を有効に利用し、省資源化を向上させることができる。

【0019】

【実施例】

(実施例1)次に、図1のエレクトロポレーション用電極を用い、薬物の累積透過量の確認を行った。実験装置として透過実験用フランツ型セルを使用した。図7は透過実験用フランツ型セルを示す構成図である。図7において、1はエレクトロポレーション用電極、30はサンプリングポート、31は皮膚、32はドナー側セル、33はレシーバ側セルである。まず、8週令のウイスターラットの腹部を除毛後に皮膚31を摘出し、図7の透過実験用フランツ型セルに角質層側を上(ドナー側)、真皮側を下(レシーバ側)にして皮膚31をセットし、角質層側(上側)には6-カルボキシフルオロセリン溶液(0.1mg/ml)を添加し、真皮側(下側)にはリン酸緩衝液を添加した。図1のエレクトロポレーション用電極1を皮膚31に接触させ、図示しないエレクトロポレーション電源装置から27.5ボルト、パルス幅1

ミリ秒の方形パルスを10回印加した。所定時間経過毎にレシーバ側セル33の真皮側溶液をサンプリグポート30から採取し、その溶液に含まれる6-カルボキシフルオロセリンを定量し、透過量（導入量）を求めた。その結果を図8に白丸で示した。図8は経過時間に対する6-カルボキシフルオロセリンの累積透過量（累積導入量）を示す図である。白丸から上下に伸びた線分は特性のばらつきを示す。

【0020】（比較例）次に、比較例について述べる。比較するエレクトロポレーション用電極として図9の電極を用いた。図9（a）は従来のエレクトロポレーション用電極を示す正面図、図9（b）は従来のエレクトロポレーション用電極を示す底面図である。図9において、40aは陽極となる針状電極、40bは陰極となるリング状電極、41は針状電極40a、リング状電極40bから成るエレクトロポレーション用電極である。8週令のウイスターラットの腹部を除毛後に皮膚を摘出し、図7に示す透過実験用フランチ型セルに皮膚31をセットし、角質層側（上側）には6-カルボキシフルオロセリン溶液（0.1mg/ml）を添加し、真皮側（下側）にはリン酸緩衝液を添加した。図9のエレクトロポレーション用電極41を皮膚31に接触させ、図示しないエレクトロポレーション電源装置（BTX）から100ボルト、パルス幅1ミリ秒の方形パルスで10回印加した。所定時間経過毎に真皮側溶液を採取し、その溶液に含まれる6-カルボキシフルオロセリンを定量し、透過量（導入量）を求めた。その結果を図8に黒丸で示した。

【0021】電極に対する印加電圧は比較例の場合が100ボルトで実施例の場合が27.5ボルトで、実施例は比較例の1/4の電圧であるにもかかわらず、通電電流は両例共に1.27アンペアであった。また、図8から明らかなように、6-カルボキシフルオロセリンの累積透過量は実施例の方が比較例よりも約2倍多いことがわかった。すなわち、本実施例のエレクトロポレーション用電極1を用いることにより、より低い電圧（1/4）でより高い透過量が得られることがわかった。なお、本実施例は皮膚について述べたが、粘膜の場合にも同様の作用効果を奏することが明らかである。

【0022】

【発明の効果】以上のように本発明のエレクトロポレーション用電極によれば、針状電極を多数配置したことにより、エレクトロポレーション装置から見た導入対象物の電気抵抗を低下させることができるので、低電圧を印加して導入対象物に薬物を効率的に導入することが可能となるという有利な効果が得られる。また、針状電極がカーボン、白金、金、チタン、銀、塩化銀、銅、ステンレス、タングステン、鉛または塩化銅の内いずれか1の形成材料、又は白金、金、銀、銅の内いずれか1種をメッキ材としてメッキした形成材料で形成されていること

により、エレクトロポレーション装置から見た導入対象物の電気抵抗を一層低下させることができるので、より低い電圧を印加して導入対象物に薬物を導入することが可能となるという有利な効果が得られる。また、針状電極が密植されているので、大きな薬物送達量を有しながらコンパクトで小型化ができるという効果を有する。さらに、合成樹脂製又は合成紙製のシート状又はフィルム状の電極支持部と、電極支持部の表面に印刷等で形成された針状電極の形成部材から成る電線路と、電線路を有する電極支持部の表面にコーティングされ電線路に当接する孔部を4個/cm²～50個/cm²穿設された絶縁樹脂層と、電線路に電気結線された針状電極の形成部材が孔部に充填され先端が孔部から突出して形成された針状電極とを備えることにより、針状電極を絶縁樹脂層から突出させて導入対象物に正確に接触させることができるという有利な効果が得られる。さらに、電極支持部がポリエステル、ポリエーテル、ポリイミド、ポリカーボネート、ポリオレフィン及びその付加体、ポリアミド等の熱可塑性樹脂の1層又はこれらの複合積層物若しくはこれら熱可塑性樹脂を含浸させた合成紙から成り、かつ、絶縁樹脂層がポリエステル、ポリオレフィン等で形成されていることにより、パターンを効率よく印刷し、絶縁樹脂層を効率よく形成することができるという有利な効果が得られる。

【0023】本発明のエレクトロポレーション用電極の製造方法によれば、合成樹脂製又は合成紙製の電極支持部の表面にシートやフィルムからなるカーボン、白金、金、チタン、銀、塩化銀、銅、ステンレス、タングステン、鉛からなる電線路パターンを形成する電線路パターン形成工程と、孔部が4個/cm²～50個/cm²穿設された絶縁樹脂層を電線路パターンに孔部が当接するようにコーティングする絶縁樹脂層コーティング工程と、孔部が4個/cm²～50個/cm²穿設されたマスキングフィルムを孔部が絶縁樹脂層の孔部と連通するようにマスキングフィルムを絶縁樹脂層に積層するマスキングフィルム積層工程と、マスキングフィルム積層工程でマスキングされたマスキングフィルム上に電線路パターンの形成材料のペーストを絶縁樹脂層及びマスキングフィルムの各孔部に充填する針状電極形成工程と、次いで、マスキングフィルムを除去するマスキングフィルム除去工程と、を有することにより、エレクトロポレーション用電極の電極部が容易に形成されるという有利な効果が得られる。また、電線路パターン形成工程が、鉄、銅、クロム、スズ、亜鉛、鉛、アルミニウム、ニッケルの薄板に白金、金、銀、銅の内いずれか1種をメッキ材としてメッキして形成する工程とすることにより、耐蝕性に優れた電極を低原価で量産できる。メッキの膜厚が一定なので安定した電流を流すことができ高品質の電極を高い生産性で製造できるという有利な効果が得られる。

【0024】本発明の薬物投与用製剤によれば、電極支持部と、前記電極支持部の一面に形成された電線路と、前記電極支持部に4個/cm²～50個/cm²で植設され前記電線路で電気的結線された針状電極と、前記電極支持部に積層され前記針状電極間を絶縁する絶縁樹脂層と、前記電極支持部及び前記絶縁樹脂層を貫通しかつ前記針状電極間で絶縁しないように形成された孔部と、前記電極支持部の他面に形成されたバッキング部と、前記バッキング部に封入された薬物と、を備えていることにより、針状電極が密植されているので小型でコンパクト化できる。薬物の性状に応じて孔部の径や形成個数を変えることにより、薬物に最適の製剤が得られ薬物の性状に応じた送達ができる。針状電極と孔部があいまって低電圧で大容量の薬物を極めて効率的に送達できるという優れた効果を実現できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】(a)本発明の実施の形態1におけるエレクトロポレーション用電極の正面図

(b)本発明の実施の形態1におけるエレクトロポレーション用電極の要部底面図

【図2】本発明の実施の形態1におけるエレクトロポレーション用電極を構成する針状電極の配置の変形例を示す要部底面図

【図3】(a)本発明の実施の形態2における電極部の製造方法を示す工程図

(b)本発明の実施の形態2における電極部の製造方法を示す工程図 (c)本発明の実施の形態2における電極部の製造方法を示す工程図

(d)本発明の実施の形態2における電極部の製造方法を示す工程図

(e)本発明の実施の形態2における電極部の製造方法を示す工程図

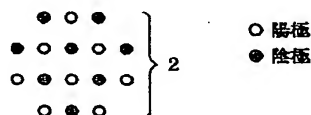
【図4】(a)本発明の実施の形態2における電極部の製造方法を示す工程図

(b)本発明の実施の形態2における電極部の製造方法を示す工程図

(c)本発明の実施の形態2における電極部の製造方法を示す工程図

【図5】(a)本発明の実施の形態3における薬物投与用製剤の製造方法を示す工程図

【図2】



○ 陽極
● 陰極

(b)本発明の実施の形態3における薬物投与用製剤の製造方法を示す工程図

(c)本発明の実施の形態3における薬物投与用製剤の製造方法を示す工程図

【図6】本発明の実施の形態3における薬物投与用製剤の使用状態を示す模式図

【図7】透過実験用フランチ型セルを示す構成図

【図8】経過時間に対する6-カルボキシフルオロセリンの累積透過量(累積導入量)を示す図

10 【図9】(a)従来のエレクトロポレーション用電極を示す正面図

(b)従来のエレクトロポレーション用電極を示す要部底面図

【符号の説明】

1 エレクトロポレーション用電極

2 電極部

2 a、2 b、2 c、2 d 針状電極

3 電極支持部

4、5 電線路

20 6 絶縁樹脂フィルム(絶縁樹脂層)

7 銀

8 マスキングフィルム

9 銀ペースト

9 a 針状電極

16 孔

17 多孔電極

18 薬物含有ゲル

19 バッキング

20 孔部

30 21 バッキング部

21 a フランジ部

22、24 薬物

23 導入対象物

30 サンプリングポート

31 皮膚

32 ドナー側セル

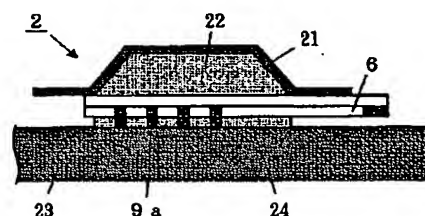
33 レシーバ側セル

40 a 針状電極

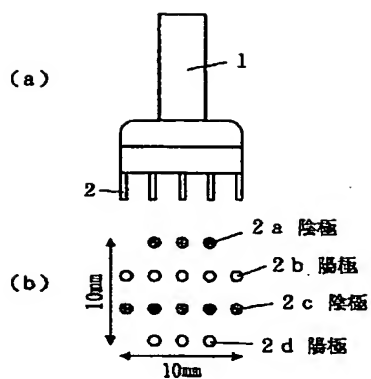
40 b リング状電極

40 41 従来のエレクトロポレーション用電極

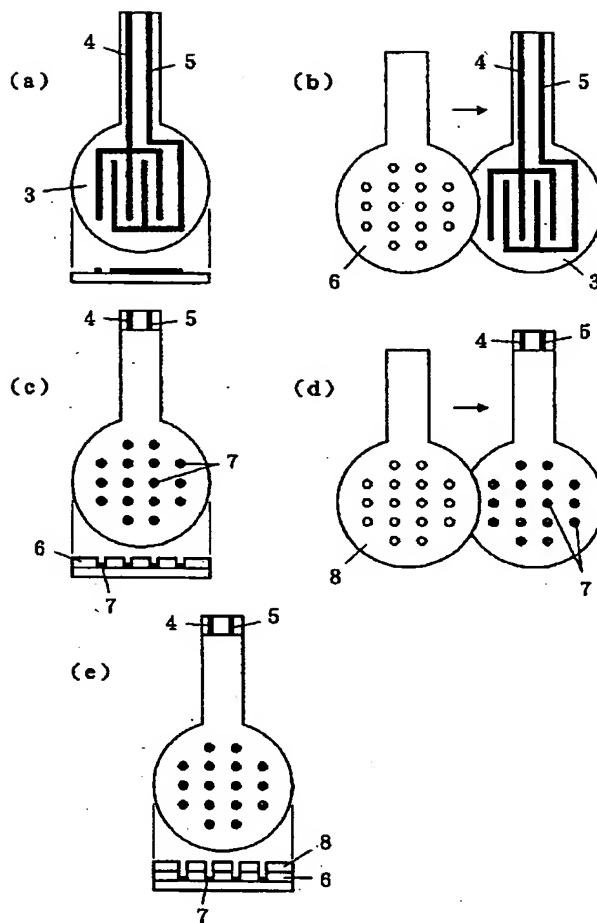
【図6】



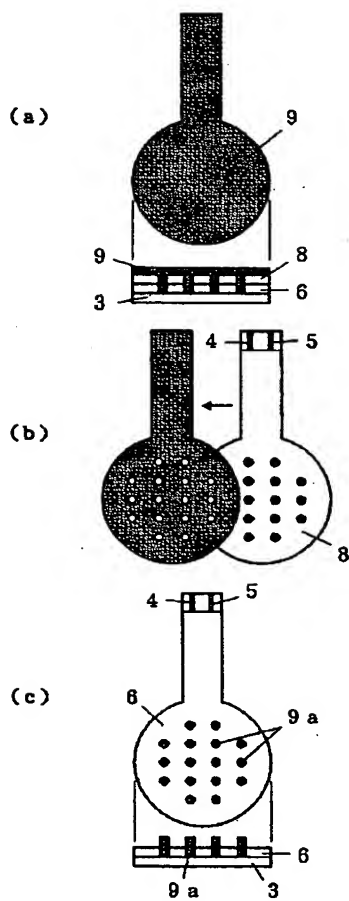
【図1】



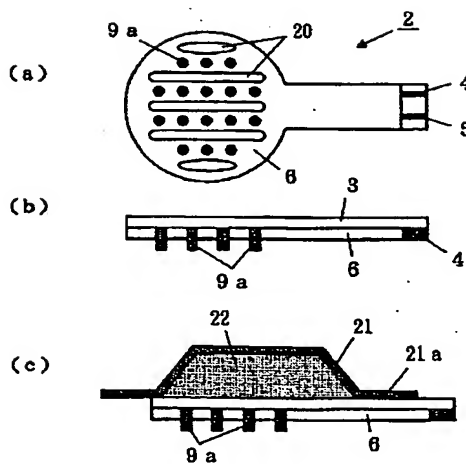
【図3】



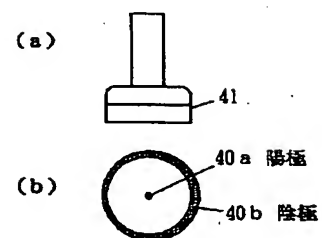
【図4】



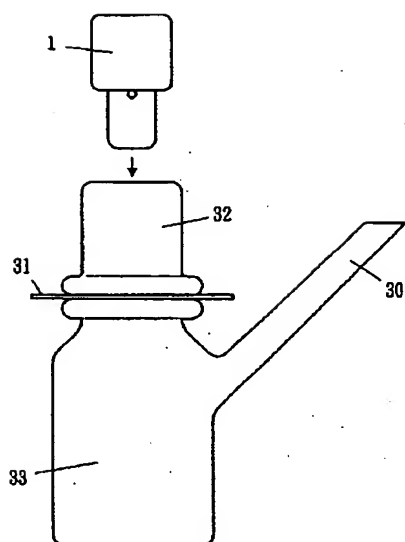
【図5】



【図9】



【図7】



【図8】

